Aus der medizinischen Universitätsklinik in Bern
Direktor: Professor Dr. W. Frey

Blutumsatz und Hochgebirge

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Hans Markwalder, von Aarau

Bern – Bühler & Werder A.-G., Buchdruckerei zum „Althof" – 1940

Aus der medizinischen Universitätsklinik in Bern
Direktor: Professor Dr. W. Frey

Blutumsatz und Hochgebirge

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

vorgelegt von

Hans Markwalder, von Aarau

Bern – Bühler & Werder A.-G., Buchdruckerei zum „Althof" – 1940

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. W. Frey von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 28. Februar 1940.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:
Prof. Dr. J. Klaesi.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die vorliegende Arbeit ist von Herrn *Professor Dr. A. Vanotti* angeregt und in hohem Maße gefördert worden. Ich bin ihm zu besonderem Dank verpflichtet.

Mein Dank gebührt auch den Herren *Professor Dr. W. Frey* und *Professor Dr. A. von Muralt* für das Interesse, das sie der Arbeit entgegengebracht haben.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547625_0061

Blutumsatz und Hochgebirge

Seit längerer Zeit ist die Frage der Erythropoese im Hochgebirge Objekt von Beobachtungen und Untersuchungen.

Es steht heute fest, dass es in gewissen Höhen zu einer Vermehrung der roten Blutkörperchen kommt. Hingegen sind die Autoren über eine Reihe von Fragen und besonders über die Genese der verschiedenen Stadien der Erythropoese noch nicht einig. Eine ausführliche Besprechung dieser Materie und der dazugehörenden Literatur ist neulich von *Krupsky* und *Almasy* vorgenommen worden. Die Autoren bestätigen die Erythrocytenvermehrung in der Höhe, die aber nicht über 15 % hinausgeht, und die ihren Höhepunkt in der 2. bis 3. Woche erreicht. Diese Erscheinung ist von einer Zunahme der Reticulocyten begleitet. Sie beruht daher nicht, wie schon verschiedene Forscher zu beweisen glaubten, auf einer Eindickung des zirkulierenden Blutes nach Wasserverlust des Plasmas (Bestimmung der Trockensubstanz nach *Krupsky* und *Almasy*).

Bei starker Körperleistung im Hochgebirge tritt im allgemeinen eine vorübergehende Blutkörperchenabnahme auf. Diese Abnahme ist nach *Krupsky* und *Almasy* mit einer Erhöhung der durchschnittlichen Sauerstoffkapazität verbunden.

Einige Autoren haben diese Feststellungen über die Zahl

der roten Blutkörperchen im Hochgebirge zu deuten versucht, indem sie diese Erythropoese näher untersuchten. Es ist hier besonders auf die wichtige Arbeit von *Verzar, Arvay, Peter* und *Scholderer* hinzuweisen, in der die Serumbilirubinwerte im Hochgebirge in Verbindung mit der Erythrocytenzahl verfolgt werden.

In dieser Arbeit wurde Wert auf eine lückenlose Verfolgung der Erythrocytenzahl gelegt. Mit den Bestimmungen wurde sofort nach Ankunft auf dem Jungfraujoch begonnen. In Uebereinstimmung mit verschiedenen anderen Beobachtern wurde festgestellt, dass schon kurz nach der Ankunft (sogar schon einige Stunden nachher) die Zahl der Erythrocyten erhöht sein kann, und dass nach dem ersten Anstieg oft eine Abnahme derselben zu beobachten ist. Ebenso wurde festgestellt, dass eine vorübergehende auf die starke Zunahme folgende Verminderung der Erythrocyten nach Körperanstrengung eintritt. Gleichzeitig mit der Erhöhung der Erythrocytenzahl fanden *Verzar* und seine Mitarbeiter eine deutliche Bilirubinzunahme im Serum, die schon 24 Stunden nach Ankunft in der Höhe vorhanden ist. Diese Zunahme tritt sogar oft schon vor der Steigerung der Erythrocytenzahl auf und kann bei körperlicher Ruhe wie die Erythrocytenzahl wieder abnehmen. Bei starker Muskelarbeit kommt es wieder zur Bilirubinvermehrung.

Diese Beobachtungen haben die Autoren sowie auch *Backmund* zur Annahme gebracht, dass die erste Zunahme der Erythrocyten durch eine, wie schon von *Barcroft* angenommen wurde, durch Sauerstoffmangel bedingte Kontraktion der Milz erzeugt sei (Mobilisierung der Blutdepots). Das Auftreten von wenig resistenten Erythrocyten bringt eine Vemehrung der Hämolyse mit sich und eine darauffolgende

Erhöhung des Bilirubinspiegels im Serum. Auch bei der körperlichen Anstrengung im Hochgebirge kommt es zu einem starken Blutkörperchenzerfall, der seinerseits wieder eine Bilirubinerhöhung auslöst. Diese Bilirubinzunahme wird von den Autoren als der entsprechende Reiz zur Neubildung von roten Blutkörperchen angesehen.

Im Anschluss an frühere Studien über Pigmentstoffwechsel und Eisenumsatz durch *Vanotti* wurde in der vorliegenden Arbeit Erythropoese, Pigment- und Eisenumsatz im Hochgebirge verfolgt, um näheren Einblick in die komplexe Frage der Knochenmarksregulation zu bekommen.

Das Vorgehen war folgendes: An gesunden Personen wurde Hb-Wert, Erythrocyten- und Reticulocytenzahl, Resistenz der roten Blutkörperchen, Serum und Blutresteisen, Serumbilirubin und Blutkörperchengrösse (nach *Price-Jones*) in Vorversuchen in der Ebene, dann auf dem Jungfraujoch (3450 m) bei Ruhe, während der Akklimatisation und nach schwerer Muskelanstrengung, sowie anschliessend wieder in der Ebene untersucht. Die in Frage kommenden Personen wurden so ausgewählt, dass einige von ihnen mindestens 6 Monate vorher in der Ebene wohnten, einige durch vorhergehende Bergtouren an das Hochgebirgsklima gewohnt waren und einige seit Monaten auf dem Jungfraujoch gearbeitet hatten (Schwerarbeiter und Dienstangestellte der Jungfraujochstation). Schliesslich wurde auch ein Porphyrinkranker während einiger Zeit auf dem Joch beobachtet.

Die Blut- bzw. die Resteisenbestimmungen wurden mit der Mikromethode nach *Kühnau*, die Bilirubinbestimmung nach dem Verfahren *Heilmeyer* und *Krebs* mit dem Stufenphotometer ausgeführt. Die meisten Blutentnahmen geschahen morgens nüchtern. Vorversuche zeigten, dass die Eisenwerte

in Blut und Serum während des Tages nur sehr geringe Schwankungen aufweisen (bei völliger Körperruhe).

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen werden hier in der Folge tabellarisch angeordnet wiedergegeben (Tabelle). Zunächst sollen die Ergebnisse der Untersuchungen an nicht in der Höhe Trainierten besprochen werden. Die Erhöhung der Erythrocytenzahl, die schon einige Autoren (besonders *Verzar* und seine Mitarbeiter) unmittelbar nach der Ankunft in der Höhe beobachteten, war auch bei meinen Fällen fast regelmässig vorhanden. Zusammen mit dieser Erhöhung der Zahl der roten Blutkörperchen konstatierte ich im allgemeinen eine Abnahme der Erythrocytenresistenz, ferner das Auftreten einer grösseren Prozentzahl von Erythrocyten mit kleinerem Durchmesser (6—7 μ) und schliesslich eine deutliche Erhöhung der Resteisenwerte sowohl im Blute wie im Serum.

Datum	Hb %	Ery-thro-cyten	Reti-culo-cyten ‰	Resistenz E		Price-Jones	Blut-eisen mg %	Serum-eisen mg %	Serum-bilirubin mg %	Porphyrin	
				Beginn %	Total %					Blut mg %	Urin mg pro Tag
M. H., 23jährig:											
30. 7.	100	4,2	9				0,6				
28. 8.	112	4,9	9	0,46	0,38		0,43		0,281	0,002	0,03
1. 9.	112	4,3					0,55	0,15	0,323		
3. 9.	auf dem Jungfraujoch										
4. 9.	118	4,8	7	0,50	0,40	60 % 6 μ	2,87	0,48	0,665	0,082	0,08
5. 9.	128	4,9					0,51				
7. 9.	120	5,1		0,54	0,38		0,48	0,21	0,238	0,031	0,06
10. 9.	nach 2-tägiger, sehr anstrengender Bergtour										
	112	5,26	10	0,52	0,36	58 % 6 μ	0,12	0,15	0,512	0,025	0,12
11. 9.	112	4,8					0,74				
14. 9.	135	5,6	10			58 % 7 μ	1,33				
15. 9.	125	6,1	9			67 % 7,5 μ	1,13				
16. 9.	126	5,9	14			65 % 8,2 μ	0,72	0,18	0,385	0,009	
18. 9.	zurück vom Jungfraujoch										
20. 9.	120	5,3	6	0,48	0,36		1,34	0,18	0,273		
21. 9.	115	5,2	4				1,22				
24. 9.	115	5,3					0,88				
18. 10.	110	5,0	5	0,48	0,40	55 % 7 μ	1,08	0,17	0,431	0,003	0,04
M. B., 19jährig:											
1. 9.	110	5,1		0,50	0,40		0,91	0,13	0,461	0.004	
6. 9.	auf dem Joch										
7. 9.	135	6,32		0,54	0,44		0,54	0,42	0,993	0,094	
8. 9.	nach einer Bergtour										
	105	5,3					1,16		0,998		
10. 9.	nach einer zweiten Bergtour										
	100	4,63					1,54				

Datum	Hb %	Erythrocyten	Reticulocyten ‰	Resistenz E Beginn %	Resistenz E Total %	Price-Jones	Blut-eisen mg %	Serum-eisen mg %	Serum-bilirubin mg %	Porphyrin Blut mg %	Porphyrin Urin mg pro Tag
N. E., 20jährig:											
4. 9.	vor										
	120	4,92	5			50 % 8 μ	0,7				
4. 9.	bei Ankunft auf Joch										
	120	5,05	5			42 % 7 μ	0,9				
5. 9.		5,19	9				0,9				
5. 9.	nach Bergtour										
	115	4,9					0,95				
M. A., 21jährig:											
4. 9.	in Ebene										
	120	4,9					0,43				
	bei Ankunft auf Joch										
	120	4,89					1,15				
5. 9.	115	4,3					1,10				
P. K., 19jährig:											
5. 9.	in Ebene										
	108	4,08					1,13				
6. 9.	12 Stunden nach Ankunft auf Joch										
	120	5,24					0,83				
	24 Stunden nach Ankunft auf Joch										
	118	4,56					1,22				
F. H., 22jährig:											
6. 9.	auf Joch										
	112	5,46					0,94				
7. 9.		5,28					1,08				
	nach Bergtour										
		5,04					1,17				
8. 9.		4,68					1,35				

Datum	Hb %	Erythrocyten	Reticulocyten ‰	Resistenz E Beginn %	Resistenz E Total %	Price-Jones	Blut-eisen mg %	Serum-eisen mg %	Serum-bilirubin mg %	Porphyrin Blut mg %	Porphyrin Urin mg pro Tag
Untersuchungen beim Trainierten.											
V. A., 30jährig:											
30. 7.	in der Ebene										
	100	4,75					0,63		0,387		Spuren
31. 8.	nach einem ersten Aufenthalt im Hochgebirge (18 Tage)										
	115	5,31	7	0,56	0,46		1,3	0,334	0,531	< 0,002	0,01
4. 9.	12 Stunden nach Ankunft auf dem Joch										
	120	5,52	7	0,54	0,44	48 % 7,5 μ	0,9	0,223	0,538	< 0,002	0,02
6. 9.	nach einer 4—5 stündigen Bergtour										
	115	4,9					1,03				
10. 9.	nach zweitägiger Bergtour (sehr anstrengend)										
	125	5,86		0,54	0,38		0,3	0,105	0,435	< 0,008	0,09
11. 9.	105	5,24	8			50 % 7 μ	0,92				
20. 9.	zurück vom Jungfraujoch										
	120	5,17	9	0,48	0,39	56 % 7 μ	0,92	0,125	0,396	< 0,002	0,04
L. H., 23jährig, in der Ebene, kurz nach einigen Hochgebirgstouren:											
6. 9.	110	5,15					0,92	0,150	1,153		
6. 9.	5 Stunden nach Ankunft auf dem Joch										
	115	4,73		0,58	0,48	60 % 8 μ	0,75				
7. 9.	nach einer Bergtour										
	110	4,85					1,23				
8. 9.	110	5,16	10				0,47				
10. 9.	nach zweitägiger Tour										
	110	5,46	8	0,54	0,40	65 % 8 μ	0,23	0,050	0,425		
11. 9.	108	5,82					0,73				
M. H., 39jährig, seit 8 Wochen auf dem Joch (Maurer):											
12. 9.	125	6,66					1,44				
16. 9.	125	6,45					1,42				

Datum	Hb °/₀₀	Ery-thro-cyten	Reti-culo-cyten °/₀₀	Resistenz E		Price-Jones	Blut-eisen mg °/₀	Serum-eisen mg °/₀	Serum-bilirubin mg °/₀	Porphyrin	
				Beginn °/₀	Total °/₀					Blut mg °/₀	Urin mg pro Tag
N. A., 23jährig, Arbeiter, seit 4 Monaten auf dem Joch:											
13. 9.	120	6,14					1,06				
V. C., 22jährig, Maurer, seit 3 Monaten auf dem Joch:											
13. 9.	120	5,84					0,9				
16. 9.	115	6,01					0,7				
W. H., 30jährig, Arbeiter, seit 4 Wochen auf dem Joch:											
14. 9.	125	5,98					1,5				
Frl. B. R., Hotelangestellte, 26jährig, seit 3 Monaten auf dem Joch:											
14. 9.	118	5,62					1,34				
Frl. H. E., 23jährig, Hotelangestellte, seit 6 Wochen auf dem Joch:											
14. 9.	115	4,98					1,55				
16. 9.	115	5,05					1,37				
Porphyrinpatient, 36jährig:											
30. 8.	in der Ebene										
	110	5,43	11	0,54	0,40		1,82	0,28	0,731	0,025	2,25
31. 9.	110	5,38					2,24				2,87
1. 9.	110	5,43					1,73			0,033	2,45
3. 9.	unmittelbar nach Ankunft auf dem Joch										
	115	5,48	6				1,87				3,24
5. 9.	120	5,41	5	0,54	0,44	45 °/₀ 7 μ	0,46	0,09	0,645	0,160	5,11
										Proto u. Koproporph.	
11. 9.	110	5,33	24	0,54	0,42		0,31	0,09	0,306		4,23
14. 9.	120	5,22					1,13				3,13
16. 9.	115	5,54	5			50 °/₀ 7 μ	0,98		0,398	0.075	3,34
17. 9.	110	5,64					1,32				2,81
20. 9.	(zurück vom Joch am 19. 9)										
	110	5,97					1,05			0,053	2,67
26. 9.	105	5,09					0,98				
13. 12.	110	5,12	6	0,48	0,38	50 °/₀ 7 μ	0,95	0,17	0,520	0,038	2,86

In den vorliegenden Versuchen wurde vorwiegend das Bluteisen berücksichtigt, da die Bestimmung des Serumeisens immer mit einer Blutentnahme aus der Vene verbunden ist, während für die Bluteisenprobe nur Kapillarblut erforderlich ist. Der Vergleich zwischen Blut- und Serumeisen (ich spreche immer nur von Nichthämoglobineisen oder von Resteisen) hat gezeigt, dass die beiden Eisenfraktionen in ihrer Schwankung im Gebirge nicht immer parallel gehen. So ist z. B. bei Fall M. B. (1. Gruppe) eine besonders starke Erhöhung des Eisens im Serum zu bemerken, während es im Blute eher eine Abnahme erfährt. Diese Tatsache zeigt, dass zwischen den beiden Eisenfraktionen enge Beziehungen bestehen, dass aber sehr wahrscheinlich zeitliche Verschiebungen des Eisens vom Gesamtblut zum Serum zustande kommen. Die Versuche haben nämlich gezeigt, dass zuerst eine Erhöhung des Blutresteisens und dann des Serumeisens erscheint. Im strömenden Blute kommt es also zu einem grösseren Zerfall von Erythrocyten und wahrscheinlich von Hämoglobin. Das freigewordene Eisen geht dann ins Serum über, das in einer bestimmten Zeit proportional reicher an Eisen als die Blutzellen sein kann.

Frühere Untersuchungen über den Bluteiseneinsatz durch *Vanotti*, sowie auch die Beobachtung *Heilmeyers* hatten gelehrt, dass eine Erhöhung des zirkulierenden Nichthämoglobineisens entweder durch eine vermehrte Eisenzufuhr aus der Nahrung oder durch einen verminderten Verbrauch und schliesslich durch einen vermehrten Abbau von Blutfarbstoff bedingt sein kann.

Auch in meinen Versuchen sind dem Zusammenspiel von Hämolyse und Erythropoese die Schwankungen des Eisenspiegels zuzuschreiben. *Verzar* hat die Hypothese einer

Hämolyse durch den Nachweis einer vermehrten Bilirubinbildung in der Höhe bekräftigt; diese Erhöhung habe ich ebenfalls gefunden. Sie ist nur eine vorübergehende Erscheinung. Vermehrung des Nichthämoglobineisens und des Bilirubins im zirkulierenden Blute sind sichere Beweise eines erhöhten Hämoglobinabbaues, der sich nach der vorhergehenden Mobilisierung des Blutdepots einstellt (Milzkontraktion). In der Tat tritt gewöhnlich nach der ersten Vermehrung der Erythrocyten eine merkliche Abnahme derselben auf, die individuell sehr verschieden sein kann und die auch zeitlichen Schwankungen unterliegt.

Die Mobilisierung von Blutdepots ist in den vorliegenden Versuchen durch die prozentuale Erhöhung von roten Blutkörperchen kleineren Kalibers nach der Price-Jones-Kurve und durch die Abnahme der Resistenz der Erythrocyten charakterisiert.

Neben der Vermehrung von Bluteisen und von Serumbilirubin ist eine deutliche Erhöhung von Protoporphyrin im Blut, die normalerweise zwischen 0,002 und 0,008 mg-% schwankt, zu beobachten. Der deutlichen Erhöhung von Blutporphyrin ist eine abnorme Erhöhung von Porphyrin im Urin bei normalen Individuen nicht gefolgt. Diese Erscheinung kann folgendermassen erklärt werden:

Das Protoporphyrin des Blutes stammt nach der heutigen Anschauung über den Porphyrinstoffwechsel von zwei Mechanismen, und zwar aus der Synthese des Hämoglobins im Knochenmark und aus dem Hämoglobinabbau in der Leber, wobei neben einer grösseren Bildung von Bilirubin auch kleinere Mengen Porphyrin (Protoporphyrin) gebildet werden können. Eine Protoporphyrinbildung im strömenden Blute ist sehr unwahrscheinlich und eine Porphyrinvermehrung bei ver-

mehrter Hämolyse ist bei intakter Leberfunktion, wie Beobachtungen beim hämolytischen Ikterus und bei der Phenylhydrazinhämolyse (*Heilmeyer, Vanotti* u. a.) zeigen, nicht vorhanden. Es muss daher in erster Linie an eine vorübergehende Störung der Leberfunktion gedacht werden, die zu einer abnormen Porphyrinbildung bei der Hämolyse führt. Diese Möglichkeit ist sehr fraglich, da sonst auch eine abnorme Porphyrinurie auftreten müsste, und zwar nicht eine Proto-, sondern eine Koproporphyrinvermehrung.

Es bleibt noch die Frage einer Porphyrinbildung im Knochenmarke bei oder während pathologischer Hämoglobinsynthese übrig. Bei diesen Fällen beobachtet man eine Vermehrung von Protoporphyrin, die nicht unbedingt von einer erhöhten Porphyrinurie begleitet sein muss (Abbau des Pigmentes in der intakten Leber). Meine Beobachtungen weisen auf keine pathologische Erythropoese hin, sie führen vielmehr zu der Annahme, dass die gewaltige Reizung des Knochenmarkes im Hochgebirge oft zu einer abnormen Porphyrinbildung bei der beschleunigten Hämoglobinsynthese führt (Eisenmangel oder funktionelle Störung der Zusammenarbeit des Erythroblasten-Reticulumsystems).

Schliesslich wäre hier auf die heute noch unklare Frage der Beziehungen zwischen Porphyrinstoffwechsel und peripherem Oxidationsmechanismus hinzudeuten. Man müsste sich fragen, ob die in der Höhe auftretende Belastung der Zelloxydation infolge Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes nicht mit dem beobachteten abnormen Porphyrinstoffwechsel in Zusammenhang stehe.

Es ist heute bekannt, dass die Zelloxydation nur unter Vermittlung bestimmter Fermente möglich ist, und dass ein grösserer Teil derselben dem Porphyrinsystem angehört. Eine

Mehrinanspruchnahme dieses Systems könnte vielleicht eine grössere Mobilisierung von Porphyrin erklären. Nicht dagegen würde die Tatsache sprechen, dass die Porphyrinvermehrung nicht parallel der Bilirubin- und Eisenkurve verläuft. Die Porphyrinvermehrung besteht während der ganzen Akklimatisationsperiode, also zur Zeit, wo sowohl das Eisen als auch das Bilirubin schon lange normale, sogar unternormale Werte erreicht haben.

Nach den plötzlichen Veränderungen der Erythrocytenzahl, des Eisen- und Bilirubinwertes in den ersten Tagen des Höhenaufenthaltes tritt eine deutliche Aenderung des Gesamtbildes auf, die schon von mehreren Autoren beschrieben worden ist, und die durch eine erhöhte Knochenmarkstätigkeit charakterisiert ist. Man beobachtet nämlich ein langsames, kontinuierliches Steigen der Erythrocytenzahl (bei Körperruhe), eine Zunahme der Reticulocyten, eine Vermehrung der Resistenz der roten Blutkörperchen, eine Abnahme des Blut- und Serumeisens und eine Zunahme des Erythrocytendurchmessers nach der Price-Jones'schen Kurve.

Die starke Abnahme der Eisenwerte, oft bis stark unter die Norm, ist wohl durch die erhöhte Hämoglobinbildung bei der vermehrten Erythropoese zu erklären. Gleichzeitig beobachtet man eine sichere Abnahme des Bilirubins bis zu einem sehr niedrigen Serumspiegel. Es handelt sich hier um eine Phase der Verminderung der physologischen Hämolyse, die für die Akklimatisation auf Hochgebirge charakteristisch ist.

Diese Hemmung der Blutkörperchenzerstörung in der Höhe wurde auch von *Heilmeyer*, *Recknagel* und *Albus* unter der Form einer verminderten Urobilinausscheidung beobachtet. Sie deckt sich mit der Erhöhung der Erythrocytenresistenz,

die durch das Auftreten neugebildeter Blutkörperchen bedingt ist. *Verzar* und seine Mitarbeiter haben diese Knochenmarkreizung zur vermehrten Erythropoese der vorübergehenden Bilirubinerhöhung im Serum zugeschrieben. Schon in einer früheren Arbeit heben *Verzar* und *Zih* eine deutliche Zunahme der Erythrocytenbildung bei der Verabreichung von Bilirubin hervor. Neben dem Bilirubin muss aber bei der Knochenmarkshyperfunktion das vermehrte Nichthämoglobineisen auch eine bedeutende Rolle spielen.

Ein wichtiger zweiter Faktor in der Frage der Erythropoese im Hochgebirge wurde von den obengenannten Autoren eingehend erörtert, nämlich das Verhalten des Blutkörperchenumsatzes im Hochgebirge unter Körperanstrengung.

Diese Frage habe ich sowohl an akklimatisierten als auch an nicht akklimatisierten Versuchspersonen studiert und dabei die erneute Erhöhung des Bilirubins unter gleichzeitiger Abnahme der Erythrocytenzahl unmittelbar nach schwerer muskulöser Arbeit (nach ein- und zweitägigen Bergtouren) feststellen können. Das Verhalten des Blut- und Serumeisens ist aber verschieden, je nachdem ob der Organismus auf das Hochgebirge eintrainiert ist oder nicht. In der Tat brachte eine schwere Körperanstrengung ein oder zwei Tage nach der Ankunft auf dem Joch eine sehr starke Erhöhung des Eisens und des Bilirubinspiegels mit sich. Diese spricht zusammen mit der Verminderung der Erythrocytenresistenz zweifellos für eine starke Hämolyse.

Wurde die schwere muskuläre Arbeit erst mehrere Tage (6 — 7) nach der Ankunft auf dem Joch ausgeführt, sah man keine sofortige Abnahme der Erythrocyten und ebenfalls keine Erhöhung des Eisens; es war im Gegenteil eine starke Abnahme desselben zu verzeichnen. Hingegen kam es zu einer

deutlichen Zunahme der Bilirubinwerte, die in der Ruhezeit wieder auf die Norm oder sogar unter diese gesunken waren. Der Porphyrinstoffwechsel zeigt eine leichte abnorme Vermehrung der Koproporphyrinausscheidung im Urin.

Die erhöhte Porphyrinurie bei normaler Kost spricht für eine Störung der Leberfunktion infolge der schweren Körperanstrengung. In diesem Fall kann wohl die Erhöhung des Bilirubins zum Teil auch dieser funktionellen Leberbelastung zugeschrieben werden. Weder das Eisen noch die Zahl und die Resistenz der Erythrocyten (siehe Tabellen) sprechen für eine vermehrte Hämolyse. Diese hat sich bei den vorliegenden Versuchen höchstens in den darauffolgenden Tagen eingestellt (leichte, vorübergehende Abnahme der Erythrocytenzahl zwei Tage nach der muskulären Leistung).

In der Literatur ist man heute über das Verhalten der Erythrocytenzahl bei Körperanstrengung im Hochgebirge noch nicht einig; *Krupsky* und *Almasy* fanden eine merkliche Abnahme, *Verzar* und seine Mitarbeiter eine kontinuierliche Zunahme, die durch eine Erhöhung des Serumbilirubins bedingt war. Auch ich sah unmittelbar nach einer schweren Körperanstrengung eine deutliche Erythrocytenzunahme, die aber ein bis zwei Tage später von einer sicheren Erythrocytenabnahme gefolgt war. Diese Abweichungen sind wohl zum Teil auf individuelle Disposition, zum Teil auf den Trainingszustand, und vor allem auf die Art und Dauer der Körperanstrengung zurückzuführen. (In unserem Falle waren es schwere, langdauernde Kletter- und Gletscherwanderungen zwischen 3000 und 4000 m.)

Ich nehme an, dass es sich dabei um eine durch die muskuläre Arbeit im Hochgebirge bedingte Mobilisierung von Blutdepots handelte, die aber nicht mehr von einer

starken Hämolyse gefolgt war, da in der Vorperiode eine genügend starke Blutregeneration vor sich gegangen war und die Erythrocytenresistenz sich inzwischen erhöht hatte. Die starke Abnahme des zirkulierenden Eisens spricht gegen die Hämolyse, sie lässt aber annehmen, dass der Organismus das Eisen während der schweren Körperanstrengung in hohem Masse braucht, und zwar nicht zur Erythropoese (so niedrige Eisenwerte wurden nie, auch nicht bei der stärksten Knochenmarkregeneration bei akuter Anämie gefunden), sondern auch für die Zelloxydation. Die Verminderung des Serumeisens würde dazu einer Eisenspeicherung in der Peripherie zwecks Steigerung der zellulären Atmungsfunktion entsprechen.

Man weiss heute noch nicht, welche katalytischen oder oxydativen Prozesse durch das Resteisen ausgelöst werden. Mit dem Resteisen bestimmen wir aber, wie *Bandi* und *Rohrlich* annehmen, auch das *Warburg*'sche Eisen und es liegt daher nahe, dass enge Beziehungen zwischen Resteisenumsatz und Schwankungen des Sauerstoffpartialdruckes vorliegen müssen. Man ersieht daher aus der Erhöhung des Resteisens im Hochgebirge nicht nur die Folge einer Hämolyse, sondern eine zweckmässige Anreicherung des Blutes an Eisenionen, die sowohl für die Neubildung von Erythrocyten, als auch für die Anpassung der Gewebsoxydationen an die veränderte Atmungslage als unentbehrliche Regulation zu betrachten ist.

Es sei hier im Zusammenhang zu dieser Hypothese auf die von *Sacerdote* gemachten Beobachtungen einer deutlichen Zunahme von Ascorbinsäure im Blute nach dreiwöchigem Aufenthalt im Hochgebirge hingewiesen.

Bei der Rückkehr in die Ebene beobachtet man allmählich eine Abnahme der Erythrocytenzahl, die sich nur sehr langsam

vollzieht, und die eine konstant lang dauernde Erhöhung des Eisenspiegels im Blute und Serum mit sich führt. Die Bilirubinwerte bleiben normal. Die Hämolyse geschieht hier nicht anfallsweise wie in der Höhe, sondern langsam und stufenweise. Der Porphyrinstoffwechsel verhält sich völlig normal.

Bei den Versuchspersonen, die schon vor dem Anstieg auf das Jungfraujoch einen mehr oder weniger langen Aufenthalt im Hochgebirge hinter sich hatten, liegen die Verhältnisse anders. Diese kamen auf das Jungfraujoch mit einer der Norm gegenüber vermehrten Erythrocytenzahl und einem erhöhten Blut- und Serumeisen und einer Zunahme des Serumbilirubins. Es fehlt hier die starke anfängliche Hämolyse mit der Vermehrung des Eisens und des Bilirubins. Man beobachtet sogar eine leichte Abnahme des Resteisens, wie wenn das akklimatisierte Individuum das Eisen sofort für die peripheren Oxydationsvorgänge und für die Knochenmarkregeneration brauchen würde. Muskuläre Arbeit ohne schwere Anstrengung (4—5 Stunden Bergtour) führt zu leichter Hämolyse, ganz schwere Muskelleistungen führen zu einer Zunahme der Erythrocyten und zu einer deutlichen Abnahme des Resteisens, aber zu keiner Erhöhung, sondern eher zu einer Abnahme des Serumbilirubins. Der Porphyrinstoffwechsel scheint sich beim Trainierten in der Höhe bei der Ruhe und bei der Anstrengung nicht abnorm zu gestalten.

Bei beruflich tätigen Personen, darunter Schwerarbeitern, die auf dem Jungfraujoch seit längerer Zeit (einige Wochen bis einige Monate) wohnen, findet man regelmässig eine deutliche Erhöhung der Erythrocyten und eine durchschnittlich Zunahme des Resteisens.

Diese Untersuchungen zeigen, dass der an die Höhe ange-

passte Organismus schon die nötigen Eigenschaften besitzt (erhöhte Erythrocytenzahl, Resistenz der Erythrocyen und genügende Bluteisenreserven), um auf die veränderte Atmungslage günstig zu reagieren. Man sieht deshalb auch das Wegfallen einer pathologischen Pigmentstoffwechsellage (keine Porphyrin- und Bilirubinvermehrung).

Schliesslich möchte ich mich mit dem Porphyriefall beschäftigen, der sich freiwillig zur genauen Untersuchung zur Verfügung stellte, und der während der ganzen Untersuchungszeit fern von einer direkten Sonnenbelichtung gehalten wurde. Klinisch zeigte der Patient eine schwere Leberschädigung mit kontinuierlicher Erhöhung der Bilirubinwerte im Serum und einer für die Porphyrinpatienten *(Vanotti)* charakteristischen Erhöhung des Resteisens und der Erythrocytenzahl.

Bei diesem Patienten konnte man weder eine Vermehrung der roten Blutkörperchen bei der Ankunft auf dem Joch, noch eine vermehrte Hämolyse feststellen. Die Resistenz der Erythrocyten änderte sich nicht, der Eisenspiegel zeigte sowohl im Blute wie im Serum eine deutliche Abnahme. Dieses abnorme Verhalten des Resteisens deutet darauf hin, dass beim Porphyriker, der wegen seiner Pigmentanomalie unter einer pathologischen Zelloxydation steht, die veränderte Atmungslage, wahrscheinlich zu einer raschen Benützung des zirkulierenden Eisens in der Peripherie geführt hat. Die Porphyrinausscheidung nimmt in der Höhe zu und im Blut beobachtet man vorwiegend eine Erhöhung der Koproporphyrinfraktion (Serum). Das Fehlen einer starken Hämolyse ist durch das Normalbleiben des Bilirubins im Serum bekräftigt. Interessant ist die Tatsache, dass das Bilirubin in den folgenden Tagen immer mehr abnimmt und dass die

Porphyrinausscheidung allmählich im Laufe des 15-tägigen Jochaufenthaltes (ohne Körperanstrengung) ebenfalls geringer wird. Allem Anscheinen nach braucht der Porphyriepatient, der wegen seiner Pigmentstoffwechselanomalie ständig eine erhöhte Erythropoese (Polyglobulie) aufweist, keine Ausschwemmung von Erythrocyten aus den Blutdepots. Im zirkulierenden Blute sind in diesem Falle schon genügend Resteisenmengen zur Deckung der grösseren Bedürfnisse der Zellatmung vorhanden. Aus diesen Beobachtungen würde die Hypothese hervorgehen, dass die Mobilisierung des Blutdepots durch Milzkontraktion, durch den Resteisenhunger der Gewebe, die unter einer abnormen Oxydationslage stehen, hervorgerufen wird.

Die Erhöhung des Porphyrinspiegels im Hochgebirge würde schliesslich mit der abnormen Tätigkeit der verschiedenen mit dem Porphyrinstoffwechsel in engem Kontakt sich befindenden Atmungskatalysatoren in Zusammenhang stehen.

Eine letzte Frage sei hier noch gestreift, die vielleicht von einem gewissen Interesse für die Zukunft sein wird. Neuere Arbeiten von *Zoja* und seinen Schülern haben die Frage des Bilirubinspiegels im Serum bzw. der direkten und indirekten Bilirubinreaktion im Serum auf eine andere Basis gestellt. Ausgehend von der Feststellung, dass nur die direkte Reaktion von *van der Bergh* dem Bilirubin zugeschrieben werden kann während die indirekte Reaktion auf dem Vorliegen des Mesobilirubins beruht, haben *Zoja* und *Colangiuli* die Theorie aufgestellt, dass die Unwandlung des Bilirubins in Mesobilirubin durch eine in Darm und Gallenblase stattfindende Reduktion hervorgerufen wird. Nur dieses genannte Reduktionsprodukt wird resorbiert und gelangt in das Blut und in die Höhe seines Serumspiegels, ist daher vom Grad

seiner Reduktion und seiner Resorption aus dem Darm, nicht aber vom Grad der Hämolyse abhängig.

Eine Bilirubinerhöhung im Serum ist also nach den genannten Autoren nicht ein genügend exakter Beweis für eine vermehrte Hämolyse. Dies wurde in den vorliegenden Versuchen auch beobachtet; besonders nach der muskulären Arbeit im Hochgebirge waren die anderen Zeichen eines erhöhten Blutzerfalles einer deutlichen Bilirubinerhöhung nicht gefolgt.

Wenn man also den Versuchen von *Verzar* und seiner Schule den Einwand machen könnte, dass die festgestellte Bilirubinerhöhung nicht ein strikter Beweis einer Hämolyse darstelle (für *Zoja* ist erst die Erhöhung des Stuhlurobilins für die Hämolyse beweisend), so kann man mit der Feststellung einer deutlichen, regelmässig vorhandenen Erhöhung des Resteisens die Richtigkeit der *Verzar*'schen Auffassung betonen.

Zusammenfassung.

Anschliessend an die Studien über Eisen- und Pigmentstoffwechsel unter normalen und pathologischen Verhältnissen durch *Vanotti* wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, dem Problem der Anpassung des Organismus im Hochgebirge näher zu kommen.

Ich habe bei gesunden in der Höhe nicht akklimatisierten und bei im Hochgebirge trainierten gesunden Individuen vor, während und nach dem Anstieg auf das Jungfraujoch (3450 m), sowie vor und nach schweren Hochgebirgstouren das Verhalten der Erythrocytenzahl, des Serumbilirubins, des Resteisens (im But und im Serum), der Porphyrinausscheidung und des Porphyrinblutspiegels systematisch untersucht.

Dabei konnte ich, wie vorher schon verschiedene Autoren eine deutliche Erythrocytenzunahme beobachten. Diese auf einer Mobilisierung der Blutdepots (Milz usw.) beruhende Vermehrung der roten Blutkörperchen bringt einen raschen Abbau älterer, weniger resistenter Erythrocyten mit sich. Der Beweis einer Hämolyse wurde von *Verzar* und seinen Mitarbeitern mit der Beobachtung einer Erhöhung des Bilirubinspiegels im Serum erbracht. Die Annahme einer Hämolyse wird durch meinen Befund einer gewaltigen Resteisenvermehruug bestätigt. Die Resteisenerhöhung dauert aber nicht lange. Der Eisenspiegel sinkt bald wieder unter die Norm. Diese Abnahme des zirkulierenden Eisens entspricht einer deutlichen Reizung des Knochenmarkes. Neue Erythrocyten werden gebildet. (Nachweis durch die Price-Jones-Kurve, durch den Reticulocytenanstieg und Erhöhung der Blutkörperchenresistenz, sowie durch eine langsame und dauernde Zunahme der Erythrocytenzahl.) Sobald aber der Organis-

mus eine schwere muskuläre Arbeit leisten muss, so kommt es bei dem nicht Akklimatisierten zu einem stärkeren Abbau von Erythrocyten und folgender Erhöhung des Bilirubinspiegels. Das Resteisen nimmt entsprechend einer Hämolyse nicht zu, es nimmt sogar ab und erreicht niedrige Werte. Die Muskeltätigkeit verursacht im Hochgebirge eine dem Grad des Trainiertseins und der Körperleistung entsprechende Mobilisierung von Blutkörperchen, die beim Akklimatisierten nicht mehr durch eine rasche Hämolyse abgebaut werden können (jüngere resistente Erythrocyten). Bei einer schwersten Körperanstrengung aber braucht sehr wahrscheinlich die Muskelzelle grössere Eisenmengen, um den schweren Oxydationsforderungen entsprechen zu können. Das Eisen wird daher in der Peripherie gespeichert und sein Spiegel im Blute nimmt entsprechend ab.

Man erkennt daher in der ursprünglichen Erhöhung des Resteisens und in der Hämolyse eine zweckmässige Regulation des Organismus zur Kompensierung ungünstiger Atmungsbedingungen der peripheren Zelle im Hochgebirge.

Die Bilirubinzunahme nach der Muskelleistung wäre ferner nicht nur einer neuen Hämolyse, sondern eher einer funktionellen Belastung des Leberparenchyms zuzuschreiben. Dafür spricht die Tatsache, dass nach der Anstrengung nur eine Erhöhung der von der Leber abhängigen Porphyrinausscheidung, nicht aber eine Zunahme des Porphyrinspiegels im Blute zustande kommt.

Bei der Rückkehr in die Ebene tritt ein langsamer Abbau der Polyglobulie auf, der durch leichte Eisen- und Bilirubinvermehrung charakterisiert ist.

Bei der Ankunft auf dem Joch zeigt der Untrainierte eine deutliche Erhöhung des Blutporphyrinspiegels, der nicht von

einer vermehrten Ausscheidung des Pigmentes gefolgt ist; es ist anzunehmen, dass diese Erscheinung einerseits einer abnormen Porphyrinbildung bei der forcierten Hämoglobinsynthese unter der schweren Reizung des Knochenmarkes und andererseits der veränderten Oxydationslage der Zellen (vorübergehende Störung des Systems der Atmungsfermente.)

Das an die Höhe akklimatisierte Individuum reagiert weniger stark auf plötzlichen Höhewechsel. Es besitzt schon die der veränderten Atmungslage angepassten Regulationseigenschaften (Vermehrung der Zahl und der Resistenz der Erythrocyten, relative Vermehrung des Resteisens). Die anfängliche Hämolyse unmittelbar nach der Ankunft auf dem Joch und der abnorme Porphyrinstoffwechsel treten bei ihm meistens nicht auf.

Schliesslich wurde ein Porphyrinpatient auf dem Jungfraujoch untersucht. Der Patient hatte, wie oft bei der Porphyrie beobachtet wird, schon vor dem Höhenwechsel eine Vermehrung der Erythrocyten, des Resteisens und des Bilirubins. Auf dem Joch setzte bei ihm keine vermehrte Hämolyse ein. Das Resteisen nahm rasch ab. Der Porphyrinspiegel im Blut und die Porphyrinausscheidung nahmen zuerst zu.

Die Störung der Zellatmung, die sich beim Porphyrinpatienten infolge der abnormen Pigmentstoffwechsellage einstellt, hat sich in der Höhe noch wesentlich gesteigert. Die rasche Verankerung des sonst erhöhten Resteisens in der Peripherie muss also auch hier als eine zweckmässige Regulation betrachtet werden.

Schriftenverzeichnis.

Backmund, K.: Z. physik. Ther. 44, 5 (1933).
Barcroft, J.: Roy. Inst. Great Brit., 9. Juni 1922.
Colangiuli, A.: Min. Med. 14, 382 (1938).
Fischer, E., u. *F. Verzar:* Z. exper. Med. 90, 385 (1932).
Heilmeyer, L., u. *Krebs:* Biochem. Z. 223, 352 (1930).
Heilmeyer, L., u. *K. Plötner:* Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheiten. Jena: Gustav Fischer, 1937.
Heilmeyer, L., u. *K. Recknagel* u. *L. Albus:* Z. exper. Med. 90, 573 (1933).
Krupsky, A., u. *F. Almasy:* Hlv. med. Acta 4, 94 (1937).
Sacerdote, P.: Arch. di Sci. biol. 23, 477 (1937).
Vanotti, A.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (1937).
Vanotti, A.: Porphyrine und Porphyrinkrankheiten. Berlin: Julius Springer. (1937).
Verzar, F., A. von Arvay, J. Peter, H. Scholderer: Biochem. Z. 257. 113 (1933).
Verzar, F., u. *H. Zih:* Biochem. Z. 205, 388 (1929).
Zoja, L : Minerva med. 14, 385 (1938).